

*Остроумова Л.А.<sup>1</sup>, Шалаев С.В.<sup>2,3</sup>, Ярков И.В.<sup>1</sup>, Бразгин А.В.<sup>1</sup>*

## **Роль современных стратегий в снижении риска смерти от острых коронарных синдромов**

1 - РГБУЗ ТО «Станция скорой медицинской помощи», 625002 г.Тюмень, 2 - ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», 625023 г.Тюмень, 3 - ГБУ ВПО Минздрава РФ «Тюменская государственная медицинская академия», г.Тюмень

*Ostroumova L.A., Shalaev S.V., Yarkov I.V., Brazhin A.V.*

### **Modern strategies in reducing the risk of death from acute coronary syndrome**

#### **Резюме**

Целью работы является обобщение имеющихся данных литературы о современных стратегиях лечения острых коронарных синдромов, их эффективности в снижении риска тяжелых осложнений и смерти. В работе рассмотрены основные принципы патогенетической терапии острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, представлены современные стратегии реперфузионной терапии, показана эффективность комбинированной антитромботической терапии в лечении острых коронарных синдромов. Показана роль догоспитального этапа в снижении риска смерти при реализации фармакоинвазивной стратегии.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, догоспитальный тромболизис, фармакоинвазивная

#### **Summary**

The aim of this work is to summarize the available literature data about modern treatment strategies acute coronary syndromes, their effectiveness in reducing the risk of severe complications and death. The paper describes the main principles of pathogenetic therapy of acute coronary syndrome with ST-segment elevation, presents modern strategy of reperfusion therapy, the effectiveness of combination antiplatelet therapy. Shows the role of prehospital care in reducing risk of death in implementing pharmacoinvasive strategy.

**Key words:** acute coronary syndrome, prehospital thrombolysis, pharmacoinvasive strategy, combined antiplatelet therapy

ОКС - рабочий термин, обозначающий любую совокупность клинических симптомов, соответствующих остро возникшей ишемии миокарда. Он включает в себя ОИМ с подъемом, депрессией сегмента ST, ОКС без подъемов сегмента ST [1]. По своим ЭКГ-данным ОКС весьма разнообразен. Изменения ЭКГ на начальном этапе не всегда определяют окончательный диагноз, но позволяют решить чрезвычайно важную задачу - выбор технологии лечения [2], что особенно актуально для догоспитального этапа СМП. Характер необходимого экстренного вмешательства определяется положением сегмента ST относительно изолинии на ЭКГ. При подъеме сегмента ST эффективна и, следовательно, показана тромболитическая терапия (ТЛТ). При отсутствии подъема сегмента ST эта терапия неэффективна и сопряжена с дополнительным риском кровотечений. Зависимость выбора основного метода лечения от наличия или отсутствия подъема сегмента ST обосновывает целесообразность использования диагностических терминов «ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST)» и «ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST)» [3].

С практической точки зрения использование современной терминологии позволяет на основании доступных в условиях скорой медицинской помощи методов диагностики обеспечить технологическое распределение больных на два потока, определяющие выбор метода лечения.

ОКСпST диагностируется у больных с ангинозным приступом или дискомфортом в грудной клетке и стойким подъемом сегмента ST или предположительно впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса. Стойкий подъем сегмента ST (сохраняющийся не менее 20 мин), как правило, отражает наличие острой полной тромботической окклюзии коронарной артерии [2,4].

Целью лечения ОКСпST является быстрое, полное и стойкое восстановление просвета инфаркт-связанного сосуда [5,6,7,8].

Высокая вероятность развития опасных для жизни осложнений и летального исхода в первые часы развития заболевания предполагает реализацию стратегии максимально раннего восстановления перфузии миокарда [9]. Восстановление коронарного кровотока в первые 12 ча-

сов от начала ишемической атаки достоверно улучшает прогноз. Наиболее оптимальные результаты могут быть достигнуты при поведении реперфузионной терапии в первые 2 часа [10,11].

На преимущество первичной ангиопластики у больных с давностью ОИМ в диапазоне 3-12 часов в свое время было обращено внимание в исследовании PRAGUE-2, в тоже время в этом же исследовании показана равная эффективность в выживаемости больных при применении обеих стратегий в первые 3 часа развития ОИМ [12].

Современное состояние организации высокотехнологической помощи в России в подавляющем большинстве регионов не позволяет обеспечить проведение ранней ЧКВ. Методом выбора является медикаментозная реперфузия, которую выполняют при отсутствии противопоказаний в течение 12 часов от начала ангинозного приступа на догоспитальном этапе СМП. Доказано, что использование ТЛТ в первые 2 часа снижает смертность от ОИМ до 5%, если же больше 4 часов от начала ишемической атаки, то смертность составляет уже 12,1% [13,14,15].

Открытие того, что ОИМ вызван обтурацией тромбом коронарной артерии, открыла эпоху нескольких больших рандомизированных исследований, направленных на выявление оптимальных фибринолитиков и соответствующей поддерживающей терапии. Эти исследования, проведенные в течение трех десятилетий, завершились разработкой болюсного фибринолитика, в котором объединились простота введения, эффективность и безопасность [16].

Российским кардиологическим обществом для проведения ТЛТ рекомендовано использование стрептокиназы, рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена – альтеплазы и тенектеплазы, рекомбинантной проурокиназы (пуролазы) (Табл.1) [2, 17,18].

Доказано, что при догоспитальном тромболлизисе в отличие от госпитального чаще встречается так называемый «прерванный» инфаркт миокарда – 15,3-18,2% против 4,5% [19,20].

Другим эффективным способом реперфузии является первичная ангиопластика. Данные регистров развитых стран свидетельствуют о том, что в условиях высокой доступности специализированных центров первичная ангиопластика выполняется в первые 2 часа примерно в 15% случаев, а догоспитальный тромболлизис в эти же сроки – 59% [21,22].

Ключевой вопрос механической реперфузии – время доставки в специализированный центр и его готовность к немедленному ЧКВ. Исследования показывают, что, несмотря на развитую сеть инвазивных центров около 60 миллионов человек в США живут более чем в 60 милях от госпиталя, способных выполнять первичное ЧКВ [23]. В Канаде, около 64% населения живут в пределах 60 минут доступности инвазивных центров, но эта территория составляет лишь небольшую часть общей географической территории страны [24]. Даже в небольшой Дании, где по всей стране действует политика первичного ЧКВ у всех больных ОИМПСТ, 65% пациентов получают реперфузию с задержкой более 120 мин, оказывающей негативное влияние на долгосрочные результаты [25].

Фармакоинвазивная стратегия лечения острого коронарного синдрома связана с максимально ранней фармакологической реперфузией, которая должна осуществляться на догоспитальном этапе с последующей транспортировкой в специализированное учреждение для проведения ЧКВ [26].

Результаты имеющихся рандомизированных клинических исследований показали, что по сравнению со стандартной медицинской помощью, то есть, фибринолизом, фармакоинвазивная стратегия связана со снижением риска смерти и реинфаркта [27].

По другим данным сравнение фармакоинвазивной стратегии с фибринолитической терапией показало статистически значимое снижение повторных инфарктов и рецидивирующей ишемии в течение 30 дней, но не выявило преимуществ в 30-дневной или спустя 6-месяцев смертности. Риск развития больших кровотечений или инсульта при использовании фармакоинвазивной стратегии не возрастал [28].

Таблица 1. Способы введения и дозы тромболитических препаратов

Наименование препарата	Способ введения	Максимальная разовая доза
стрептокиназа	внутривенно, капельно в 100 мл 0,9% раствора хлористого натрия в течение 30-60мин.	1500000 МЕ
Альтеплаза (актилизе)	Внутривенно в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлористого натрия по схеме – болюсом 15 мг, последующая инфузия 0,75 мг/кг капельно за 30 мин (не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг капельно (не более 35мг) в течение 60 мин.	1 мг/кг массы тела (не более 100мг)
Рекомбинантная проурокиназа (пуролаза)	Внутривенно в 100-200мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлористого натрия болюсом 2000000 МЕ, затем капельно 4000000 МЕ в течение 30-60мин	6000000МЕ
Тенектеплаза (метализе)	Внутривенно болюсом	30 мг при массе тела до 60 кг, 35 мг при массе тела 60-70кг, 40 мг при массе тела 70-80 кг, 45мг при массе тела 80-90кг, 50мг при массе тела более 90кг

Установлено, что ЧКВ, проведенная в первые 3 часа после фибринолитической терапии сопоставима по исходам с первичной ангиопластикой. Оптимальным временем для проведения ЧКВ после успешной фармакологической реперфузии является временной интервал от 3 до 24 часов. Преимуществом фармакоинвазивной стратегии является то, что как и фармакологическая реперфузия лечение может быть начато на уровне первого медицинского контакта.

Дальнейшие исследования, направленные на поддержание эффекта фибринолитической терапии, привели к разработке антитромботической стратегии для поддержания коронарной проходимости артерий путем использования антикоагулянтов и двойной антиагрегантной терапии, состоящей из аспирина и клопидогреля [29,30], которые способствовали повышению эффективности фармакологической реперфузии.

При медикаментозном лечении больных в ранние сроки ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ в стационаре результаты исследований CLARITI-TIMI28 и COMMIT/CCS-2 свидетельствуют в пользу применения комбинации клопидогреля и АСК, что способствует снижению общей смертности и риска рецидива ОИМ в ближайший месяц [31,32].

Не вызывает сомнения актуальность ранней традиционной антиагрегантной терапии аспирином[33]. Исследования последних лет показывают, что максимального эффекта возможно достичь путем использования комбинированной терапии на догоспитальном этапе[34]. При использовании на догоспитальном этапе тромболитической терапии совместно с антитромботической терапией препаратами с различным механизмом подавления тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота в нагрузочной дозе 250мг и клопидогрел в нагрузочной дозе 300мг) достоверно снижает риск сердечной смерти, а так же риск развития нефатального рецидива ОИМ[35,36,37,38,39,40].

С развитием высокотехнологичной помощи в России несомненно возрастет интерес к исследованиям, связанным с медикаментозной подготовкой пациентов к проведению первичной ангиопластики с позиции достижения наилучшего клинического эффекта после ее проведения.

В исследовании PRONTO[41] доказано влияние клопидогреля на снижение риска развития неблагоприятных событий после коронарного стентирования.

Выбор на догоспитальном этапе препаратов для антитромботического лечения часто диктует необходимость продолжить их в стационаре. В идеале желательно иметь согласованные схемы лечения, адаптированные для нужд конкретного больного с учетом доступных лекарственных средств и особенностей организации медицинской помощи[42].

Скорее перспективной является предшествующие рекомендации ВНОК (2007г) использовать любые бригады скорой медицинской помощи, в том числе фельдшерские, для проведения тромболитической терапии с последующей транспортировкой больного в ближайшее специализированное учреждение [2]. В России описан опыт проведения тромболитической терапии преимущественно силами специализированных бригад на базе крупных станций скорой медицинской помощи[43,44,45].

Сравнительный анализ качества принятия решения о проведении тромболитической терапии бригадами интенсивной терапии и фельдшерскими бригадами, показал, что фельдшерские бригады могут использоваться для проведения догоспитального тромболитического лечения при условии обеспечения их стандартами и алгоритмами действий и подготовки по клинике ОКС и интерпретации ЭКГ-данных, либо оперативного обеспечения дистанционной записи и интерпретации ЭКГ с учетом времени принятия решения о проведении тромболитической терапии в течение 30 минут от момента контакта с пациентом[46]. Врачебные бригады имели явное преимущество в качестве диагностики ОИМ.

В ряде стран для проведения тромболитической терапии используются бригады парамедиков при наличии дистанционной ЭКГ-диагностики и развитой сети специализированных кардиологических центров. В то же время результаты сравнительного анализа проведения ТЛТ бригадами парамедиков и врачей показали, что время до начала ТЛТ было ниже в группе врачей, при этом врачи выполняли весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, а не только первую помощь. При передаче данных анамнеза и ЭКГ бригадами парамедиков в больничном коронарный блок только у 14% больных, которые в стационаре получили ТЛТ, был рекомендован догоспитальный тромболитический. Достоверные различия в прогнозе развития жизнеопасных осложнений зарегистрированы среди получивших ТЛТ после реанимационных мероприятий, выполненных бригадами парамедиков и врачей. Среди реанимированных врачевскими бригадами пациентов 60% были выписаны из стационара и у 44% из них отсутствовал неврологический дефицит[47].

РКО при выборе метода реперфузионной терапии у больных ОКСПСТ считает, что при равной доступности ТЛТ и ЧКВ последнее имеет преимущество перед тромболитическим в ситуациях, когда в специализированных центрах выполняется не менее 75 первичных ЧКВ в год, а время от первого контакта с медицинским персоналом до раздувания баллона в коронарной артерии не превышает 90мин, при длительности симптомов более 3 часов, при наличии тяжелых осложнений (кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, жизнеугрожающие аритмии), либо наличии противопоказаний для проведения ТЛТ[2].

В реальной клинической практике ТЛТ на догоспитальном этапе остается наиболее доступным методом достижения своевременной реперфузии[48]. При принятии решения о проведении тромболитической терапии необходимо учитывать гендерные различия в частоте развития и фатальности осложнений тромболитической терапии: исследования показали, что женский пол является вторым по значимости фактором риска развития кровотечения после возраста пациента. Однако, несмотря на более высокую частоту развития кровотечений после ТЛТ женщины имели более низкий риск смерти в течение 1 года, чем мужчины [49]

Таблица 2. Характеристика биомаркеров некроза миокарда, используемых на догоспитальном этапе

Биомаркер	Начало повышения	Пик концентрации	Нормализация
Миоглобин	2-5 часов	8-12 часов	24 часа
Тропонин-Т	4-12 часов	12-48 часов	5-15 дней
Тропонин-И	4-12 часов	12-24 часов	5-10 дней

В группе больных с ОКСбпСТ при наличии клинической картины ишемической атаки изменения на ЭКГ могут отсутствовать, или отмечаться стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия, сглаженность или реверсия зубца Т. Стратегия ведения таких больных заключается в устранении симптомов ишемии, мониторинге ЭКГ, определении биомаркеров некроза миокарда. Нестабильная стенокардия (НС) и острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпСТ) должны рассматриваться как близкие состояния с общим патогенезом и сходными клиническими проявлениями. Различия заключаются в наличии повреждения миокарда, которое привело к выбросу маркеров некроза миокарда[3].

Стандартом диагностики ОКС на догоспитальном этапе является определение миоглобина и тропонина. Сравнительная характеристика используемых методов показывает их ограниченную информативность на догоспитальном этапе[50] (Табл.2).

С учетом поздней обращаемости пациентов с болями в грудной клетке за медицинской помощью опыт использования экспресс-систем TROP T Sensitive (Roche Diagnostics) у больных с диагнозом ОКСбпСТ показал их высокую прогностическую эффективность. В 20% случаев при наличии показаний для проведения теста (продолжительность болевого приступа более 20 мин без диагностически значимых изменений на ЭКГ, полные блокады ножек пучка Гиса, искусственный водитель ритма и т.д.) выявлен положительный тест, больные госпитализированы в профильное отделение [51,52].

Основными принципами оказания медицинской помощи больным с ОКСбпСТ на догоспитальном этапе является адекватное обезболивание, активная антитромботическая терапия, лечение развившихся осложнений и максимально быстрая и бережная транспортировка в стационар[53,54,55].

Доказана более высокая эффективность комбинированной антитромботической терапии в сравнении с традиционно используемой ацетилсалициловой кислотой. Комбинация ацетилсалициловой кислоты с нагрузочной дозой клопидогреля (300мг) на догоспитальном этапе снижает риск развития неблагоприятных событий у пациентов с ОКСбпСТ[1,2].

Стандарт догоспитальной терапии ОКСбпСТ в России может включать как нефракционированный гепарин (болус 60-80 Ед. на кг внутривенно с последующей капельной инфузией до 5000), так и низкомолекулярные гепарины[3]. Следует отметить, что при назначении антитромботической терапии на догоспитальном этапе особую актуальность приобретает согласованность по-

зиций догоспитального и госпитального этапа в выборе препарата.

Принципиальным подходом к ведению больным с подозрением на ОКС (сомнительным ОКС) на догоспитальном этапе является выполнение всех диагностических, лечебных и тактических рекомендаций для ОКС. Особое внимание следует обратить на необходимость исключения этапности, направления непрофильных бригад, либо бригад, не имеющих достаточного оснащения для оказания помощи больным с ОКС[56]. ■

### Перечень использованных в статье сокращений

- ГБУЗ ТО=государственное бюджетное учреждение Тюменской области
- ОКС= острый коронарный синдром
- ОКСПСТ= острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
- ОКСбпСТ= острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
- ОИМ=острый инфаркт миокарда
- РКО=Российское кардиологическое общество
- ВНОК=Всероссийское научное общество кардиологов
- СМП=скорая медицинская помощь
- ТЛТ=тромболитическая терапия
- ТБА= транслюминальная баллонная ангиопластика
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

*Остроумова Л.А., Заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ ТО «Станция скорой медицинской помощи», главный специалист по скорой медицинской помощи Департамента здравоохранения Тюменской области, г. Тюмень; Шалаев С. В., Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель кардиологического диспансера ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», главный кардиолог Департамента здравоохранения Тюменской области, заведующий кафедрой кардиологии ФПКУ ППС ГБУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень; Ярков И.В., заместитель главного врача ГБУЗ ТО «Станция скорой медицинской помощи», г. Тюмень; Бражнин А.В., заведующий подстанцией ГБУЗ ТО «Станция скорой медицинской помощи», г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Остроумова Лидия Александровна, 625002, г.Тюмень, ул. Немцова,34; e-mail address: lidia-ostr@mail.ru; тел. 3452(509988)*

## Литература:

1. Recommendations of the American College of Cardiology / American Heart Association on Management of Patients With Unstable Angina/ Myocardial Infarction Without ST-Segment Elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:1-157
2. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;1-66
3. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;1-32
4. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force of the Management of ST-segment elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008;29: 2909-2945
5. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force of Practice Guidelines. *JACC* 2008; 51:210-47
6. Верткин А.Л. Инфаркт миокарда. Диагностика и лечение на догоспитальном этапе. *Доктор.ру*. 2003;1:11
7. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *Eur. Heart J.* 2005;26:804-847
8. Бабак Н.Л. Влияние фактора времени на объем поражения миокарда у больных с инфарктом миокарда. Региональная научная конференция, посвященная 45 летию организации специализированной службы скорой медицинской помощи г.Екатеринбурга «Специализированная скорая медицинская помощь. Опыт. Современные тенденции развития» 20 октября 2005г. *Екатеринбург*. 2005;39-40
9. Anderson HR, Neilsen TT et al. For the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733-742
10. Шалаев С.В. Стратегии восстановления проходимости окклюзированной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Уральский медицинский журнал*. 2006;7:2-4
11. Dalby M., Bouzamoondo A. et al. Transfer of angioplasty infarction immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:1809-1814
12. Widimsky P et al. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results and randomized national trial – PRAGUE-2. *Eur. Heart J*. 2003;24:94-104
13. Козлов С.В. Методы реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Уральский медицинский журнал*. 2006;7:44-47
14. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20
15. Ziustra F., Patel A., Jones M., et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2h), intermediate (2-4h) and late (>4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur. Heart J* 2002; 23: 550-7
16. Armstrong PW, Colten D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part 1. *Circulation* 2001; 103:2862 –2866.
17. Руда М.Я. Что нужно знать практикующему врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда. *Сердце*. 2002; 1:9-12.
18. Куприна А.А. Современные тромболитические средства. Альтерплаза: клиническая фармакология, результаты применения в клинической практике с позиций медицины, основанной на доказанном, фармакоэкономические аспекты. *Кардиология*. 2005; 1: 36-46.
19. Сумин А.Н., Первова Н.Г., Федина Н.С. Влияние догоспитального этапа на результаты стационарного лечения у больных с острым инфарктом миокарда. *Скорая медицинская помощь*. 2007;1(8):56-64
20. Vaisanen O., Makijarvi M., Pietila K., Silfvast T. Influence of medical direction on the management of prehospital myocardial infarction. *Resuscitation*. 2006;70(2):207-214
21. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A. et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet* 2002;360:825-829
22. Аверков О.В. Клопидогрель в лечении острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Уроки исследования CURE. Что применимо в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; 3(2): 67-75.
23. Nallamothu BK, Bates ER, Wang Y, et al. Driving times and distances to hospitals with percutaneous coronary intervention in the United States: implications for prehospital triage of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113:1189 –1195.
24. Patel AB, Tu JV, Waters NM, et al. Access to primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in Canada: a geographic analysis. *Open Med* 2010; 4:13 –21.
25. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; 304:763 –771.
26. Robert C. Welsh and Paul W. Armstrong. Contemporary pharmacological reperfusion in ST elevation myocardial infarction. [www.co-cardiology.com](http://www.co-cardiology.com) Volume 27 Number 4 July 2012.340-346
27. Wijeyesundera HC, You JJ, Nallamothu BK, et al. An early invasive strategy & versus ischemia-guided management after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Am Heart J* 2008; 156:564 –572; 572.e1 –2.
28. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31:2156 –2169.
29. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1477 –1488.
30. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179 –1189.
31. Явлов И.С. Место плавикса в медикаментозном лечении инфаркта миокарда. *Фарматека*. 2006;8(123):1-7.

32. Sabatin MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N.Engl J Med* 2005; 352:1179-89
33. Freimark D. et al, Matetzky S., Leor J. et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2002; 89(4):381-385.
34. Кривоносов Д.С., Тарасов Н.И., Юркин Е.П., Землянухин Э.П. Возможности оптимизации догоспитальной антитромботической терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Скорая медицинская помощь*. 2007;4(8):20-24
35. Воробьева, Н.М., Ярков И.В., Остроумова Л.А., Серещева А.Х., С.В. Шалаев Опыт применения комбинированной антитромботической терапии в сочетании с системным тромболитиком у больных острым инфарктом миокарда. Актуальные проблемы кардиологии: тез. докл. научно-практической конференции с международным участием. Тюмень. 2003;33
36. Серещева, А.Х., Алманова Л.И., Ярков И.В., Остроумова Л.А., Шалаев С.В. Нагрузочная доза клопидогрела на догоспитальном этапе повышает вероятность успешной тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST. Задачи кардиологии в реализации национального проекта «Здоровье»: тез. докл. 1-го съезда кардиологов Уральского федерального округа. Челябинск, 2006;174-175.
37. Трифонов И.Р. Добавление клопидогрела к аспирину у больных с острым коронарным синдромом с подъемами ST на ЭКГ, леченных фибринолитиками, улучшает ангиографическую картину и уменьшает число неотложных реваскуляризаций. Результаты исследования CLARITY-TIMI 28. *Кардиология* 2005; 5: 73-74.
38. Шалаев С.В., Остроумова Л.А. Клопидогрель (плавикс) в лечении инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST: влияние на выживаемость и исходы. *Фарматека*. 2007;3:34-39
39. Шалаев, С.В., Воробьева Н.М., Серещева А.Х., Петрик Е.С., Акинина С.А. Первый опыт применения клопидогрела при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Тер. архив*. 2004;6(76):58-62.
40. Cohen M., Arjomand H., Pollac C.V. The evolution of thrombolytic therapy and adjunctive antitrombotic regimens in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Amer.J.Emerg.med.* 2004;1(22):14-23
41. Gurbel P.A., Cummings C.C., Bell C.r., Alford A.B., Meister A.F., Serebruani V.L. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the plavix reduction of new thrombus occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 239-247.
42. Явелов И.С. основные подходы к оказанию неотложной помощи при обострении коронарной болезни. *Кардиология*. 2008;5(10):
43. Устюгов С.А., Гнедаш, А.А., Линева К.А., Скрипкин Е.А., Попова Е.А., Попов А.А. Первый опыт применения металлизе при остром инфаркте миокарда на догоспитальном этапе в г.Красноярске. *Скорая медицинская помощь*. 2008;3(9):51-52
44. Юркин Е.П., Тарасов Н.И., Землянухин Э.П. Пилотное исследование клинической эффективности применения тромболитической терапии для лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи. *Медицина в Кузбассе*. 2005;1:124-125
45. Фокина Е.Г., Грачев В.Г., Липченко А.А., Холкин И.В., Бушуев А.В., Козлов С.В. Догоспитальная тромболитическая терапия теноктеплазой у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2008;4(48):14-17
46. Остроумова Л.А., Шалаев С.В. Пути повышения доступности и эффективности догоспитального тромболитизиса в реальной клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(4):521-525
47. Vaisanen O., Makijarvi M., Pietila K., Silfvast T. Influence of medical direction on the management of prehospital myocardial infarction. *Resuscitation*. 2006;70(2):207-214
48. Гиляров М.Ю. Тромболитическая терапия и фатальность фактора времени. Сердечная недостаточность. *Обр. прил.* 2008;4(18):8-15
49. Rajendra H. Mehta, Amanda S. Stebbins, Renato D. Lopes et al. Comparison of incidence of bleeding and mortality of men versus women with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis. *Am.J.of Card.* 2012;109:3:320-326
50. Новикова Н.А. Сложности оценки клинической картины острого инфаркта миокарда: симптоматика, ЭКГ, биохимические маркеры. Сердечная недостаточность. *Обр. прил.* 2008;4(18):8-15
51. Нестеров О.Ф., Остроумова Л.А., Шалаев С.В., Ярков И.В., Рядов Н.В., Яркова В.Г. Опыт применения теста на наличие тропонина Т в периферической крови при диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) на догоспитальном этапе. *Медицинская наука & Образование Урала*. 2006;3(42):54-55
52. Шалаев С.В., Нестеров О.Ф., Остроумова Л.А., Ярков И.В., Рядов Н.В. Опыт применения теста на наличие тропонина Т в периферической крови при диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) на догоспитальном этапе. *Медицинская наука и образование Урала*. 2006;3(42):88-89
53. Фиалко В.А., Коркин И.В., Лаврова Е.Е. Острый коронарный синдром: возможность ранней диагностики, экстренная медицинская помощь, тактика на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2003;3:53-54
54. Янкин Ю.М. Проблемы и перспективы развития скорой медицинской помощи кардиологическим больным на догоспитальном этапе: автореф. Дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.33, 14.00.06 / Ю.М. Янкин; Новокузнецкий гос. орд. Труд. Красн. Знам. инст. усоверш. врачей МЗ РФ. Кемерово. 2002;352
55. Cohen M., Arjomand H., Pollac C.V. The evolution of thrombolytic therapy and adjunctive antitrombotic regimens in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Amer.J.Emerg.med.* 2004;1(22):14-23
56. Кириллов В.В. Современные медицинские технологии организации и оказания кардиологическим больным скорой и неотложной помощи. Медицина катастроф, скорая и неотложная помощь и экстремальная медицина. Материалы международной научно-практической конференции 18-19 апреля 2000;54-57